

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET

Patentavdelningen

Intyg Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

(71) Sökande Jostra AB, Lund SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 0002100-6
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2000-06-05
Date of filing

Stockholm, 2002-05-02

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Kerstin Gerdén
Kerstin Gerdén

Avgift
Fee 170:-

Ark. t. Patent- och reg.verket

2000-06-05

Huvudfoxen Kessan

CEREBRAL TEMPERERING**TEKNISKT OMRÅDE**

Föreliggande uppfinning avser ett system och ett förfarande för temperering av en
5 selekterad hjärnhalva hos en levande varelse.

UPPFINNINGENS BAKGRUND

Vid patologiska tillstånd har temperaturen hos levande varelsers kropp eller kropps-
delar ofta betydelse för läkeprocessen liksom för risken för bestående men. Så är exempelvis
10 cancerceller värmekänsliga och en lokal uppvärmning av blodflödet kring en cancertumör
kan för vissa cancertyper vara en behandling som leder till att tumören hejdas i tillväxt eller
rent utav minskar i storlek. I andra fall är istället en nedkylning av en kroppsdel viktig för att
minska följsymptom av sjukdomstillståndet.

Vid stroke hindras blodflödet i hjärnan på grund av en blödning eller en trombos i ett
15 blodkärl. Sjukdomstillståndet är kritiskt och det är viktigt att behandling sätts in på ett tidigt
stadium för att minska de bortfallssymptom i form av förlamning som ofta uppstår. Det är
känt att kylning av patienten minskar hjärnans metabolism, varvid frigörelse av skadliga
signalsubstanter motverkas så att sådana förändringar i blodhjärnbarriären som skulle kunna
20 leda till celledöd förhindras. Kylning av patienten medför därför också att bortfalls-
symptomen reduceras. Det finns dock problem med kylning av en hel patient, bl.a. tar
kylningen lång tid, den måste göras under narkos och vid återuppvärmning finns det risk för
kardiovaskulära komplikationer.

I känd teknik har det utvecklats metoder för att mer isolerat kyla ned ett enskilt
organ eller kroppsdel. Ett exempel på kylning av hjärnan visas i patentskriften WO
25 98/23217 som avser ett förfarande för cerebral retroperfusion och retroinfusion varmed
arteriellt blod kyls ned och återförs kylt till hela hjärnan. Detta förfarandet kräver emellertid
ett stort och komplicerat ingrepp, varvid behandlingsstarten fördröjs. I sådana fall där det
främförallt är viktigt att sänka temperaturen hos den ena hjärnhalvan finns det också ett
slags effektförlust i att kyla ned hela hjärnan.

I det amerikanska patentet nr US 5,906,588 visas vidare ett förfarande och en
30 apparat för hjärtlung-bypass och kylning av en kroppsdel. Denna skrift är i huvudsak
inriktad på komplicerade hjärtoperationer och förhållanden vid transplantation.

SYFTE MED UPPFINNINGEN

35 Syftet med föreliggande uppfinning är att tillhandahålla ett system och ett förfarande
för enkel, snabb och effektiv temperering av en selekterad hjärnhalva.

SAMMANFATTNING AV UPPFINNINGEN

Enligt uppfinningen uppnås syftet genom att etablera en extrakorporeal blodledning

Ink. t. Patent- och reg.verket

2000-06-05

2

Huvudfaxen Kassan

från en ven, företrädesvis i den nedre kroppshalvan, temperaturbehandla blodet utanför kroppen och återinföra det till arteria carotis communis, sinister eller dexter, vilken försörjer den selekterade hjärnhalvan med syresatt blod. Därmed uppnås en snabb temperaturförändring av den selekterade hjärnhalvan med ett förhållandevis enkelt ingrepp.

- 5 Vid exempelvis strokebehandling kan den drabbade hjärnhalvan snabbt kylas ned med uppfinningen och därmed bortfallssymptomen reduceras. Företrädesvis upprätthålls genom fortsatt kylning en låg temperatur i hjärnhalvan under den tid som krävs för diagnosticering, medicinering och återhämtning av den ischemiska hjärndelens funktioner.

- 10 I en vidareutveckling av uppfinningen kan förutom kylning eller uppvärmning blodet också oxygeneras för att åstadkomma en förbättrad syresättning av den selekterade hjärnhalvan.

Uppfinningen realiseras i form av ett system, utrustningskomponenter och ett förfarande.

15 BESKRIVNING AV FIGURER

Föreliggande uppfinning kommer i det följande att beskrivas i mer detalj med hänvisning till de bifogade ritningarna, i vilka

- Fig. 1 visar ett flödesschema över stegen i ett förfarande enligt en utföringsform av föreliggande uppfinning;
- 20 Fig. 2 visar en schematisk figur över en första utföringsform av systemet enligt föreliggande uppfinning;
- Fig. 3 visar en schematisk figur över vener och artärer i en del av blodsystemet hos en människa.

25

DETALJERAD BESKRIVNING AV UPPFINNINGEN

Föreliggande uppfinning avser således ett förfarande, ett system och en utrustningsuppsättning av engångsdelar för temperering av en selekterad hjärnhalva. Det uppfinningsenliga förfarandet innefattar i sin mest generella form stegen att, medelst en

- 30 perfusionspump,
- extrakorporealt cirkulera venöst blod från en patient genom en värmeväxlare för temperering av blodet genom uppvärmning eller kylning;
 - återföra tempererat blod till patienten i en artär som leder blod till en selekterad hjärnhalva, varvid den selekterade hjärnhalvan i sin tur tempereras av blodet;
 - 35 - upprätthålla cirkulation och blodtemperering tills eftersträvd temperering av hjärnhalvan har uppnåtts och under önskad tid därefter.

Det venösa blodet tappas ut från en lämplig ven, företrädesvis vena femoralis, medelst ett blodavtappingsorgan. Ett blodåterföringsorgan för återföring av blod till kroppen införs företrädesvis i en artär som ombesörjer blodförsörjning av den selekterade

Ink. t. Patent- och reg.verket

3

2000 -06- 0 5

Huvudfaxen Kassan

hjärnhalvan för temperering av denna hjärnhalva.

Företrädesvis cirkuleras blodet också genom en oxygenator anordnad för syresättning av blodet. I olika utföringsformer sker syresättning före eller efter blodtemperering.

- Uppfinningen skall nedan förklaras med hjälp av en exemplifierande utföringsform av
- 5 uppfinningen inriktad mot kylning av en selekterad hjärnhalva i samband med behandling av stroke hos en mänsklig patient, och det är klart för fackmannen att uppfinningen kan anpassas till olika ändamål inom ramen för de oberoende patentkraven.

System och förfarande vid strokebehandling

- 10 En utföringsform av ett system och ett förfarande enligt uppfinningen visas i Fig 1, Fig 2 och Fig 3. Systemet enligt uppfinningen innefattar vidare en uppsättning förbrukningsartiklar sammanlagda i ett kit. Det uppfinningsenliga systemet förklaras utifrån de övergripande förfarandestegen som i olika utföringsformer kan utföras i olika ordning och innefattar att:

15 1. Perkutant införa en första kateter i vena femoralis

- Ett blodavtappingsorgan anordnat för avtappning av venöst blod, företrädesvis i form av en introducer eller en första kateter, införs perkutant i exempelvis vena femoralis i patienten för att tappa ut venöst blod från patienten. En annan ven kan också användas till avtappning av venöst blod, men vena femoralis är lämplig därför att den är relativt grov och
- 20 ligger lätt tillgänglig för perkutan anslutning till en blodledare. Den första katetern har företrädesvis en ytterdiameter som är mindre än vena femoralis normala innerdiameter för att inte helt avbryta vidareflödet av venöst blod förbi introducern, men tillräckligt stor för att ombesörja ett tillräckligt bloduttag. För en vuxen människa är en ytterdiameter av ungefär 8-14 French (F) och en innerdiameter så stor som möjligt i förhållande till
- 25 ytterdiameteren lämpliga. För barn eller vuxna som avviker från normalmått i venen skall naturligtvis måttet på venkatetern anpassas därefter. Katetern uppvisar ett koniskt extrakorporealt kopplingsstycke för lågt flödesmotstånd vid perfusion. Kopplingsstycket uppvisar en försegling som är möjlig att perforera, t.ex. medelst en ledare (*eng. guide wire*) och/eller dilatator, utan onödigt blodläckage. Vidare kan förseglingen tas bort för anslutning
- 30 till en extrakorporeal krets. Katetern är företrädesvis invändigt och utvändigt hepariniserad för att motverka koagulering av det blod som kommer i kontakt med katetern.

2. Perkutant införa en kateter i arteria carotis communis

- Ett blodåterföringsorgan företrädesvis i form av en andra kateter införs perkutant i arteria femoralis för att återföra nedkyllt blod till patienten. Katetern uppvisar, såsom den
- 35 första katetern, ett konsikt extrakorporealt kopplingsstycke för lågt flödesmotstånd vid perfusion. Kopplingsstycket uppvisar en försegling som är möjlig att perforera, t.ex. medelst en ledare och/eller dilatator, utan onödigt blodläckage. Vidare kan förseglingen tas bort för anslutning till en extrakorporeal krets. Medelst en ledare förs den andra katetern på känt sätt från arteria femoralis via aorta och aortabågen till arteria carotis communis, sinister eller

Ink. t. Patent- och reg.verket

4

7000 -06- 0 5

- dexter, vilken ombesörjer blodtillförseln till den selekterade ^{Huvudföresen Kossan} hjärnhalvan. Den andra katetern placeras företrädesvis kaudalt om förgreningen arteria carotis interna och arteria carotis externa. I en alternativ utföringsform som kan användas om det av någon anledning är omöjligt eller olämpligt att gå via arteria femoralis placeras den andra katetern i arteria
- 5 carotis communis via en artär vid armhålan.

- Placeringen av den andra katetern i arteria carotis communis sker företrädesvis manuellt, varvid den andra kateterns position erhålls medelst angiografi, men annan lämplig genomlysningsteknik kan naturligtvis också användas. När den distala änden och öppningen av den andra katetern befinner sig på rätt höjd i arteria carotis communis dras ledaren ut ur
- 10 den andra katetern, som därmed är klar för anslutning till den extrakorporala blodledningen.

- Den andra katetern är företrädesvis invändigt och utvändigt hepariniserad för att motverka koagulering av det blod som kommer i kontakt med katetern. Vidare uppvisar artärkatetern en ytterdiameter som är mindre än artärens innerdiameter för att inte helt stänga av det kroppsegna arteriella blodflödet, men tillräckligt stor för att ombesörja en
- 15 tillfredställande tillförsel av tempererat blod till hjärnhalvan. För en vuxen människa är en ytterdiameter omkring 8-14 F och en innerdiameter så stor som möjligt i förhållande till ytterdiametern lämplig. Längden på den andra katetern ska vara tillräckligt lång för att katetern ska kunna placeras i carotis communis från arteria femoralis, för en vuxen människan ungefär 60-100 cm. På samma sätt som den första katetern skall måtten på
- 20 artärkatetern anpassas vid tillämpning av uppfinningen på patienter med andra kroppsmått.

- Vid sidan om tillförseln av tempererat blod till patienten kan genom en för ändamålet anordnad sidoöppning hos den extrakorporala delen av artärkatetern andra substanser injiceras till hjärnhalvan, t.ex. kontrastmedel för att genom röntgen möjliggöra kontroll av flödet hos det tillförda blodet eller status hos intracerebrala artärer liksom läkemedel, såsom
- 25 heparin och fibrinolytiska medel.

3. Ansluta venkatetern och artärkatetern till en extrakorporal blodledningskrets

- En inloppsände av en blodledning i form av en blodslang kopplas på i sig känt sätt till venkateterns andra öppning och leds till och förbi en perfusionspump. Blodslangen
- 30 utgörs företrädesvis av ett invändigt hepariniserat biokompatibelt plastmaterial och uppvisar för ändamålet lämplig diameter. Blodledningen passerar en i sig känd cirkulationspump, s.k. perfusionspump, som företrädesvis är av rollertyp med peristaltisk pumppåverkan på utsidan av blodslangen.

- Blodledningen förs från pumpen till en värmeväxlare som i denna utföringsform är
- 35 anordnad för kylning av blod, men som i en annan utföringsform istället kan vara anordnad för uppvärmning av blodet. I en variant av värmeväxlare passerar den nämnda blodledningen en tempereringsanordning och värme bortförs eller tillförs blodet genom väggarna hos en blodslang. I en annan variant ansluts blodslangen istället till en hepariniserad värmeväxlarpåse med blodkanaler som åstadkommer en stor yta att kyla eller värma. I

Ink. t. Patent- och reg.verket

2000-06-05

5

Huvudfaxen Kassan

utföringsformen avsedd för strokebehandling skall i alla händelser värmeväxlaren ha en kapacitet att kyla blod till en temperatur av 0-37 °C. I vissa fall är en mindre temperatur-sänkning av endast några grader önskvärd, t.ex. en kylning av blodet till 34 °C, medan i andra fall en större temperatursänkning önskvärd, t.ex. en kylning av blodet till 0-5 °C. Inom 5 andra tillämpningsområden kan en uppvärmning av blodet vara önskvärd, t.ex. att värma blodet från 37 °C till 40-42 °C. Efterhand som den selekterade hjärnhalvan har kylts/värmts sjunker/ökar också den allmänna kroppstemperaturen och därmed också temperaturen hos det avtappade venösa blodet. Värmeväxlaren får därför regleras så att det kylda/värmda blodet vid återförsl till kroppen har önskad temperatur.

10 Eventuellt ansluts blodledningen också till en i sig känd oxygenator före eller efter värmeväxlaren för syresättning av blodet företrädesvis till en syrehalt likvärdig med arteriellt blod.

En utloppsände av den extrakorporala blodkretsen ansluts till den proximala änden av den upp till arteria carotis communis införda artärkatetern från värmeväxlaren eller i 15 förekommande fall från oxygenatorn och därmed är tempereringsanordningen konfigurerad och klar för användning.

I beskrivningen enligt ovan ligger cirkulationspumpen i direkt anslutning till avtappningsstället för det venösa blodet, men det är också möjligt att placera pumpen på en annan plats i den extrakorporala blodkretsen, till exempel strax innan blodåterförings- 20 katetern. I det senare fallet bör den övriga delen av blodledningen vara i förväg primad med isoton vätska.

I en utföringsform av uppfinningen är en öppen reservoar innefattande t.ex. primer lösning eller blod anordnad mellan venkatetern och cirkulationspumpen, samt en shunt, i form av en invändigt hepariniserad blodslang, anordnad extrakorporealt så att en förbindelse 25 skapas från en del mellan venkatetern och reservoaren till en annan del mellan artärkatetern och värmeväxlaren/oxygenatorn. Genom att stänga blodflödet till/från venen och öppna flödet från artären flödar blodet ut ur artärkatetern och medelst cirkulationspumpen till reservoaren varvid eventuell luft i systemet försvinner. Därefter kan eventuell luft på vensidan tas bort på motsvarande sätt genom att stoppa blodflödet till/från artären och 30 medelst cirkulationspumpen bringa det venösa blodet att flöda till reservoaren. Då det inte finns någon luft i systemet stoppas blodflödet genom shuntten medelst t.ex. en peang och cirkulering av blod, enligt beskrivningen nedan, kan påbörjas.

Ett kit av förbrukningsartiklar innefattar en eller flera blodslangar enligt ovanstående specifikationer och anordnade för anslutning till inlopps- respektive utloppssidan hos 35 respektive blodavtappningsorgan, cirkulationspump, värmeväxlare, oxygenator samt blodåterföringsorgan.

4. Cirkulera blod genom den extrakorporala blodkretsen under kylning och eventuell syresättning

Efter konfigurering av tempereringsanordningen startas cirkulation av blodet i den extrakorporala blodkretsen, varvid således venöst blod tappas från vena femoralis, kyls i värmeväxlaren till önskad temperatur, t.ex. 0-37°C, eventuellt syresätts i oxygenatorn och därefter återföres till patienten via arteria carotis communis, sinister eller dexter. Det kylda blodet strömmar därifrån in i den selekterade hjärnhalvan som snabbt och effektivt kyls ned.

5. Perkutant anordna en termistor i vena jugularis interna

För att stödja en god reglering av tempereringen anordnas en temperatursensor, en s.k. termistor, perkutant i en vena jugularis interna på samma laterala kroppshalva som den selekterade hjärnhalvan. Genom vena jugularis interna transporteras blodet från hjärnhalvan, varvid termistorn ger en utsignal som är beroende av temperaturen hos det borttransporterade blodet och således erhålls ett mått den tempererade hjärnhalvans temperatur. Termistorn utgörs företrädesvis av lämpligt engångsmaterial och är företrädesvis hepariniserad. Dimensionen av den i vena jugularis interna instickande delen skall vara begränsad så att den inte på något väsentligt sätt stör det venösa blodflödet.

Utsignalen från termistorn kan användas på olika sätt. I en utföringsform överförs utsignalen till en regulator anordnad att reglera värmeväxlaren eller cirkulationspumpen, eller båda, för att uppnå en inställbar temperatur hos den selekterade hjärnhalvan. Alternativt eller som ett komplement överförs utsignalen till en presentationsanordning exempelvis i form av en display för visuell presentation av den rådande temperaturen hos blodet i vena jugularis interna och därmed den ungefärliga rådande temperaturen hos den selekterade hjärnhalvan.

Föreliggande uppfinning har beskrivits medelst exemplifierande utföringsformer och det är klart för fackmannen att uppfinningen kan modifieras inom ramen för patentkraven.

Ink. t. Patent- och reg.verket

2000-06-05

Huvudfaxen Kassan

7

PATENTKRAV

1. System för temperering av en selekterad hjärnhalva hos en levande varelse innefattande:
 - ett blodavtappingsorgan anordnat för avtappning av blod från en ven;
 - 5 - en blodledning i en eller flera delar som vid en första ände är anslutningsbar till blodavtappingsorganet;
 - en cirkulationspump anordnad att pumpa blodet genom blodledningen;
 - en värmeväxlare som är anslutningsbar till blodledningen och anordnad att temperera blod till en förbestämd temperatur, och
 - 10 - ett blodåterföringsorgan som är anslutningsbar till en andra ände av blodledningen och anordnat för återföring av blod till patienten i arteria carotis communis, sinister eller dexter, vilken försörjer den selekterade hjärnhalvan med arteriellt blod.
2. Systemet enligt krav 1, vidare innefattande en oxygenator som är anslutningsbar till
15 blodledningen och anordnad för syresättning av blod till en förbestämd syrekonzentration.
3. Systemet enligt krav 1, varvid blodavtappingsorganet är en första kateter, företrädesvis anordnad att införas i vena femoralis och med en ytterdiameter av ungefär 8-14 French.
20
4. Systemet enligt krav 1, varvid blodåterföringsorganet är en andra kateter, företrädesvis anordnad att införas genom arteria femoralis och via aorta och aortabågen upp till selekterad arteria carotis communis och med en ytterdiameter av ungefär 8-14 French.
- 25 5. Systemet enligt krav 1, varvid blodåterföringsorganet vidare är försett med en sidoöppning anordnad för injicering av vätska till den selekterade hjärnhalvan.
6. System enligt krav 1, varvid nämnda blodavtappingsorgan och nämnda blodåterföringsorgan uppvisar ett koniskt extrakorporealt kopplingsstycke, för lågt
30 flödesmotstånd vid perfusion, innefattande en försegling.
7. Systemet enligt krav 1, vidare innefattande en temperatursensor anordnad att perkutant införas i vena jugularis interna på samma laterala kroppshalva som den selekterade
35 hjärnhalvan.
8. Systemet enligt krav 7, varvid en signal från temperatursensorn överförs till en regulator anordnad att reglera värmeväxlaren och/eller cirkulationspumpen i beroende av temperaturen hos blodet i vena jugularis interna och ett inställbart börvärde.

9. Systemet enligt krav 7, varvid en utsignal från temperatursensorn överförs till ett presentationsorgan anordnat för visuell presentation of temperaturen hos blodet i vena jugularis interna.
- 5 10. Systemet enligt krav 1, varvid värmeväxlaren är anordnad att kyla blodet till en temperatur i intervallet 0-37 °C.
11. System enligt krav 1, varvid värmeväxlaren är anordnad att värma blodet till en temperatur i intervallet 37-42 °C.
- 10 12. Förfarande för temperering av en selekterad hjärnhalva hos en levande varelse innefattande stegen att:
- tappa venöst blod;
 - temperera blodet extrakorporealt; och
 - 15 - återföra det tempererade blodet till arteria carotis communis, sinister eller dexter, vilken försörjer den selekterade hjärnhalvan hos patienten med arteriellt blod.
13. Förfarandet enligt krav 12, varvid det venösa blodet tappas från vena femoralis.
- 20 14. Förfarandet enligt krav 12, varvid blodet återförs till selekterad arteria carotis communis medelst en andra kateter införd genom arteria femoralis och via aorta och aortabågen.
15. Förfarandet enligt krav 12, varvid blodet syresätts förträdesvis till en syrehalt motsvarande syrehalten hos arteriellt blod.
- 25 16. Förfarandet enligt krav 12, varvid blodet kyls till en temperatur av 0-37°C.
17. Förfarandet enligt krav 12, applicerat på en strokedrabbad hjärnhalva varvid blodet kyls och cirkuleras tills medicinska åtgärder har vidtagits och/eller tills den ischemiska hjärndelen har återhämtat sig.
- 30 18. Förfarandet enligt krav 12, varvid blodet värms till en temperatur av 37-42 °C.

Ink. t. Patent- och reg.verket

2000-06-05

Huvudfaxen Kassin

3

SAMMANFATTNING

Föreliggande uppfinningen avser ett system och ett förfarande för temperering av en selekterad hjärnhalva, varvid en låg temperatur i den selekterade hjärnhalvan upprätthålls. Vid behandling av stroke innefattar föreliggande uppfinning att kyla den strokedrabbade hjärnhalvan under den tid som krävs för diagnostisering, medicinering samt under den tid som krävs för den ischemiska hjärndelen att återhämta sig. Vidare innefattar föreliggande uppfinning syresättning av blodet innan det kyls och återförs till patienten.

Ink. t. Patent- och reg.verket

70101 - 06- 0.5

Huvudfaxen Kåssan

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

—

Fig 1.

Ink. t. Patent- och ren.verket
2000-06-05
Huvudfaxen Kåssön

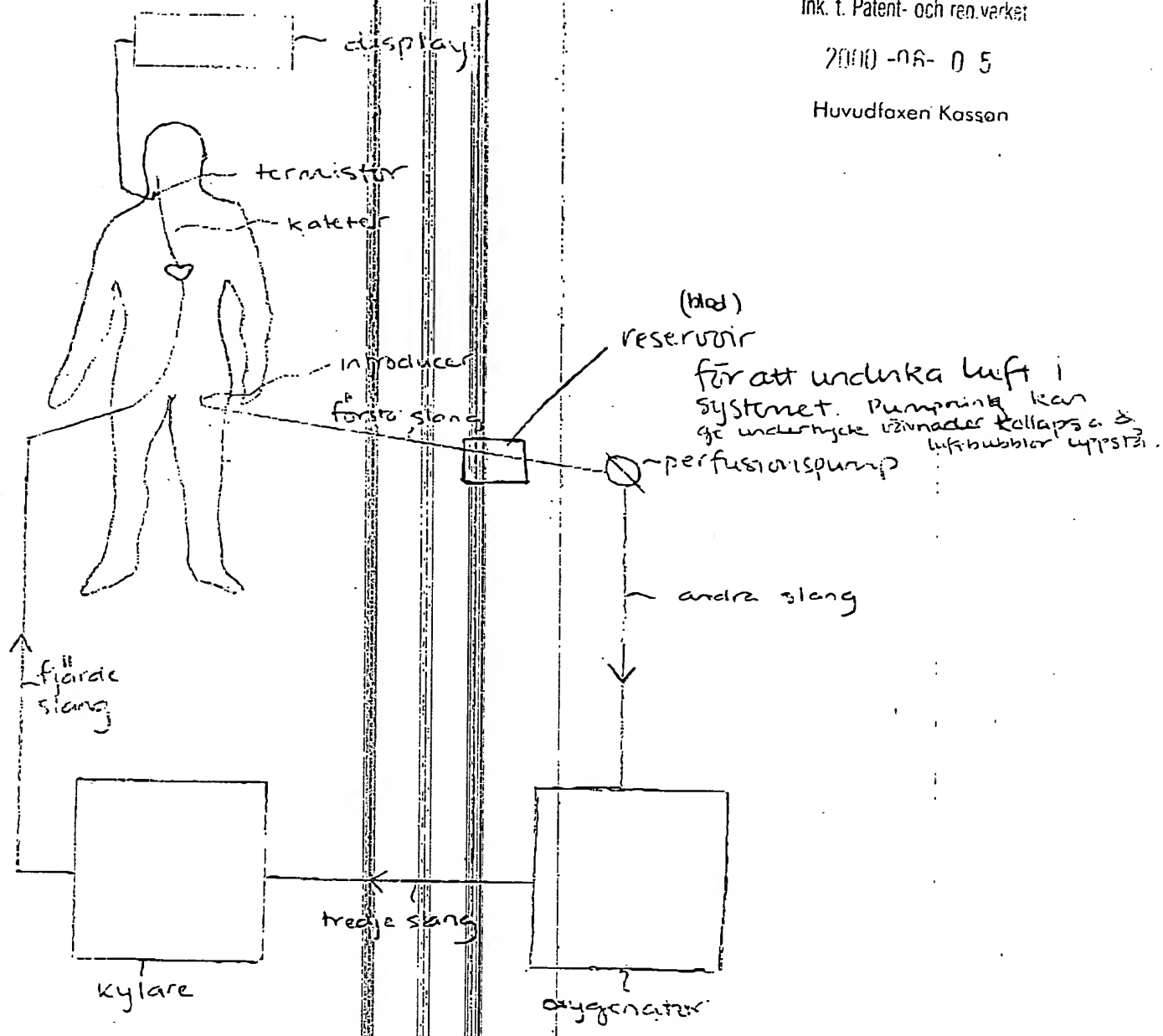


Fig. 2.

Ink. t. Patent- och reg.verket

2000-06-05

Huvudfaxen Kassan

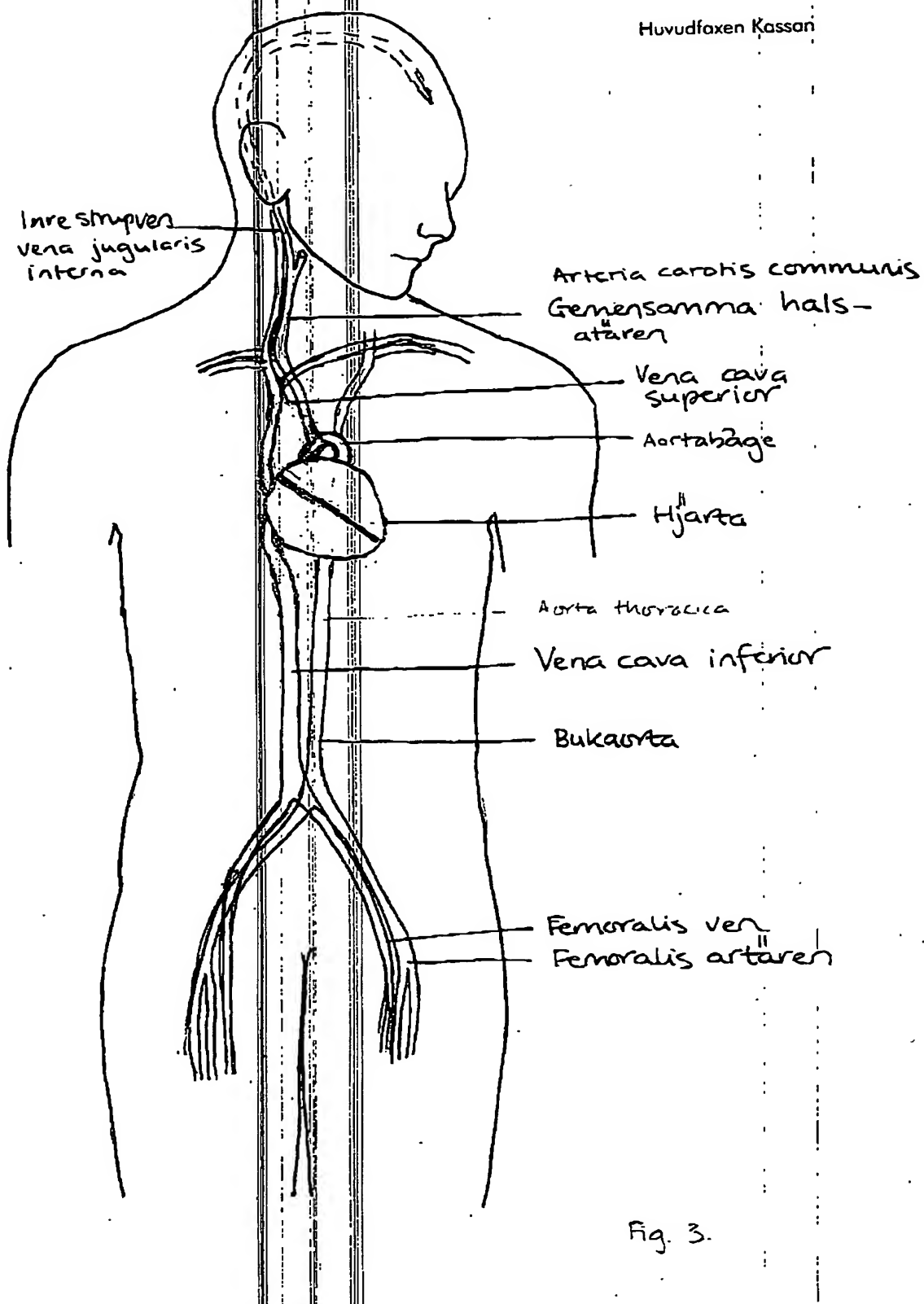


Fig. 3.